

## **2ème Partie:**

### **Observance et asthme**

#### **1. Introduction**

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes dont l'incidence a fortement augmentée durant les 15 dernières années dans les pays développés et en voies de développement. Les contraintes de cette maladie sont considérables, ses effets incluent la réduction de la qualité de vie, diminution de la productivité, absentéisme scolaire, augmentation des coûts de soins, le risque d'hospitalisation et même de décès.

Malgré l'existence de traitements efficaces qui ont montré une réduction de la morbidité, ils ne sont efficaces que s'ils sont correctement utilisés par les patients. Parce que le comportement humain est nécessairement l'interface entre de bonnes thérapies et leurs efficacités ; les chercheurs et les cliniciens doivent comprendre les facteurs associés à l'observance du patient. Une attention particulière doit être de rigueur pour les traitements préventifs, comme les corticoïdes inhalés.

#### **2. Définition de la non-observance au traitement antiasthmatique :**

L'évaluation et la compréhension de l'observance du patient dans la gestion de sa maladie requiert l'appréciation de la diversité et la complexité de cette observance. Elle peut être définie par le degré de correspondance entre l'utilisation des médicaments et de la prescription médicale.

L'observance au traitement n'est pas dichotomique, néanmoins les patients les patients peuvent montrer une large variété de modèle d'utilisation médicamenteuse. L'efficacité des thérapies antiasthmatiques sera modulée par ces modèles d'utilisation de différentes manières.

La forme la plus évidente de la non-observance est la sous-utilisation chronique ; le patient prend régulièrement moins de médication que celle prescrite. Le sous-traitement chronique de l'asthme peut conduire à un mauvais contrôle des symptômes et ainsi un plus grand recours aux traitements des crises aiguës de l'asthme.

Les patients peuvent aussi avoir une forme irrégulière d'observance ; dont laquelle l'utilisation du traitement est alterné entre une adhésion totale (souvent phase symptomatique) et une sous-utilisation ou non-utilisation (phase asymptomatique). Certains patients ont confiance seulement dans les  $\beta$ -agonistes pour soulager les symptômes, ainsi ils peuvent avoir une utilisation abusive durant la phase aiguë du bronchospasme, ce qui peut causer un retard de soin correcte ou engendrer des complications associés à l'utilisation excessive du  $\beta$ -agoniste (23).

Les patients peuvent montrer différentes formes d'observance pour chaque type de médicaments prescrites pour traiter leur asthme. Par exemple, un patient peut avoir un défaut d'utilisation du traitement anti-inflammatoire (traitement préventif) alors qu'il prend adéquatement et régulièrement le  $\beta$ -agoniste. L'adhérence à un plan d'action pour traiter l'asthme qui donne les grandes lignes sur comment et quand les médicaments (préventif et symptomatique) doivent être pris et quand avoir recours au soin d'urgence, a montré que c'est l'un des meilleurs moyen pour gérer cette maladie. Enfin, pour que les médicaments délivrés par un système doseur en inhalation pour contrôler l'asthme de manière optimale, le patient doit bien comprendre sa technique d'utilisation.

### **3. Taux d'observance aux corticoïdes inhalés et autres médicaments préventifs de l'asthme :**

Pour évaluer l'observance plusieurs techniques d'évaluation thérapeutique dans l'asthme sont utilisées : poids des flacons d'aérosols doseurs, comptage des doses restantes, compteur électronique de dose, journal de bord du patient, enquête téléphonique.

Une étude étendu conduite en Australie, Canada, Grande Bretagne, États-Unis et ailleurs a conclu que la non-observance à la thérapeutique antiasthmatique est très

répandu et qu'elle est un facteur de risque significatif dans la morbidité et la mortalité de l'asthme (24).

On estime que la moitié des prescriptions de médicaments dispensé ne sont pas prise correctement (25). Les études indiquent aussi un taux de non-observance pour la prescription initial entre 6-44% (26).

Spector et al. (27) l'une des première équipe à utiliser un monitoring électronique des médicaments pour évaluer l'observance aux médicaments inhalées, ont suivi 19 patients asthmatiques adultes utilisant des anti-inflammatoires inhalées pendant 12 semaines. Ainsi le taux moyen d'observance était de 47% pour 4 prises journalières avec un intervalle de 4,3% à 95%.

Dans une étude similaire, Mawhinney et al. (28) ont étudié l'observance chez des patients asthmatiques adultes sur une période de 3 à 4 semaines. Le taux d'observance moyen était de 37% et une sous-utilisation dans plus de 38% des cas.

Jonnasson et al. (29) ont suivi pendant 27 mois 122 enfants âgés de 7 à 16 ans, traités par budésonide vs placebo, et constatent, par comptage des doses restantes dans le turbuhaler, que l'observance moyenne est de 40,6% le matin et 46,9% le soir, et qu'elle décroît tout au long de l'étude. McQuaid et al. (30) suivent l'observance sur 1 mois de 106 enfants par monitoring électronique des aérosols doseurs, et note 48% d'adhésion au traitement. Milgrom et al. (31) comparent l'observance d'une corticothérapie inhalée relevée par un carnet de suivi et par un compteur électronique chez 24 enfants de 8 à 12 ans suivis pendant 13 semaines, et relèvent 95,4% d'observance avec le carnet, 58,4% avec le compteur. Enfin, Bender et al. (32) comparent, chez 27 enfants traités par corticoïde inhalé et suivis 6 mois, l'observance selon les dires de l'enfant et de sa mère, le poids des flacons d'aérosols doseurs, et la mesure électronique des doses restantes, et notent respectivement 80, 69, et 50% d'adhésion thérapeutique.

La plupart des travaux soulignent donc que l'observance du traitement de fond de l'asthme chez l'adulte et l'enfant ne dépasse guère 50%. Ce chiffre, qui est retrouvé en général pour la plupart des pathologies et des âges, semble également poser problème dans le traitement d'urgence de la crise d'asthme puisque Butler et Cooper (33), chez 161 enfants ayant eu une prescription de corticoïdes oraux aux urgences hospitalières

pour crise d'asthme, constatent, après enquête téléphonique 7 à 9 jours après, que 64% seulement des prescriptions avaient été suivies jusqu'au bout.

#### **4. Observance chez les enfants et les adolescents :**

Il peut y avoir une grande différence chez les familles dans la manière de gérer le traitement de l'asthme. La responsabilité d'administrer le traitement s'estompe au fur et à mesure que l'enfant grandit ; à partir d'une gestion totale chez un jeune enfant, à un partage de cette gestion chez l'enfant scolarisé, pour finalement laisser toute cette responsabilité chez un adolescent. D'autres membres de la famille comme les grands parents peuvent jouer ce rôle dans certains cas.

L'âge auquel un enfant est capable de se rappeler ses prises quotidiennes est très variable, c'est plus le reflet de sa maturité et sa responsabilité que de son âge ; ainsi dans certaines familles les enfants gèrent leurs traitements précocement car ils ont démontré une responsabilité suffisante.

Pour les adolescents la gestion du traitement antiasthmatique peut tourner en une bataille dans leur guerre d'indépendance, c'est un âge particulièrement vulnérable en ce qui concerne l'observance. Les conflits familiaux et le déni de la sévérité de la maladie par l'adolescent avec un asthme sévère doivent suggérer un haut risque de non-observance de la thérapie.

#### **5. Observance chez les personnes âgées**

Les barrières à l'observance thérapeutique sont plus communes chez la personne âgée et doivent attirées plus d'attention. Par exemple des difficultés de mémorisation peuvent être exacerbées par d'autres traitements ou une démence. En plus les personnes âgées reçoivent simultanément des traitements pour d'autres maladies souvent chroniques. Le résultat de cette polymédication est un risque à la fois pharmacologique et d'observance. Les médecins traitant des personnes âgées doivent revoir soigneusement tous les médicaments prescrits, être attentifs à une potentielle difficulté de mémorisation et assister le patient à intégrer le traitement antiasthmatique dans sa thérapie.

## **6. Quelles sont les causes de la mauvaise observance thérapeutique dans le traitement de l'asthme ?**

Les causes de mauvaise observance sont multiples et peuvent se répartir en 3 groupes : causes liées aux médicaments, liées aux patients et à leur entourage et liées aux médecins eux mêmes.

### **6.1. Causes liées au traitement**

Le traitement de fond de l'asthme, avant tout par corticoïdes inhalés, est un traitement préventif des récives, devant être pris tous les jours, en l'absence de symptômes, et dont les bénéfices ne sont pas perceptibles à court terme par le patient.

En cas d'oubli, même quelques jours, les conséquences ne sont pas immédiates, et la nécessité de le poursuivre n'est donc pas évidente.

Le traitement de l'asthme est parfois compliqué, associant des systèmes d'inhalation différents, des molécules aux modes d'action variables, des horaires de prises différents. Il a été montré une relation inverse entre le nombre de prises médicamenteuses et l'observance.

Les effets secondaires potentiels des traitements, clairement signalés dans la notice d'utilisation, sont nombreux et peuvent également être un frein à la bonne adhésion, en effrayant le patient ou les parents de l'enfant asthmatique.

Le coût du traitement de fond enfin est élevé, et entre aussi en ligne de compte. Par exemple, un traitement associant un corticoïde inhalé, un bronchodilatateur de longue durée d'action, et un antileucotriène peut s'élever à 136€ par mois, sans compter les antihistaminiques, la désensibilisation sublinguale, etc.

### **6.2. Causes liées au patient et à son entourage**

Mauvaise compréhension du traitement, de la différence entre le traitement d'action immédiate et le traitement au long court préventif des récives. Farber et al. (34) montrent que, chez 571 parents d'enfants traités par corticoïdes inhalés, 23% ne comprennent pas le rôle de ce traitement, et cette mauvaise compréhension est significativement associée à une mauvaise observance ;

Mauvaise perception de la sévérité de l'asthme et du degré d'obstruction bronchique par le malade ;

Crainte des corticoïdes inhalés (effets secondaires, dépendance, baisse d'efficacité à long terme) et des bronchodilatateurs ;

Difficultés socioéconomiques ;

Oubli des prises du traitement, des rendez-vous du suivi ;

Confiance insuffisante vis-à-vis du praticien et méfiance envers le milieu médical en général ;

Manque de motivation du patient. Les comportements face à la maladie et au traitement sont très variables, même en l'absence de troubles psychologiques. Certains patients n'ont pas d'inquiétude pour leur santé et minimisent leur maladie, d'autres sont ambivalents, conscients des risques encourus, mais non décidés à modifier leur attitude (35) ;

Problèmes psychologiques de l'enfant et/ou de sa famille. Les décès par asthme et la mauvaise observance sont associés aux problèmes psychologiques intrafamiliaux, aux conflits parents-enfants vis-à-vis du traitement, à la dépression maternelle, à la dépression de l'adolescent et aux conduites à risque à cet âge, la non-adhésion étant alors plus ou moins volontaire. Dans la plupart des études, ne concernant pas uniquement l'asthme, la dépression est le facteur psychologique le mieux corrélé avec la mauvaise observance thérapeutique.

### **6.3. Causes dues au médecin**

La mauvaise observance peut être liée au médecin pour plusieurs raisons :

La prescription est incorrecte ou inadaptée, non conforme aux recommandations. Cela entraîne une absence d'amélioration de l'asthme, voire une augmentation de la morbidité, ce qui, bien sûr, diminue l'adhésion au traitement prescrit et la confiance vis-à-vis du prescripteur ;

Un défaut d'organisation des rendez-vous de consultation : rendez-vous irréguliers ou trop espacés, difficiles à prendre ou annulés par le médecin ;

L'intervention de plusieurs médecins dans le suivi du patient. Il existe une relation inverse entre le nombre de praticiens et la confiance du patient vis-à-vis du médecin et du traitement ;

Faible intérêt du praticien pour le patient, sa maladie, sa qualité de vie. Absence de disponibilité lors de la consultation pour expliquer le traitement, répondre aux questions. Difficultés pour joindre le médecin au téléphone.

## **7. Comment améliorer l'observance ?**

L'amélioration découle des causes de mauvaise observance et repose sur quelques points clefs : améliorer la compréhension de la maladie asthmatique et du traitement ; simplifier le traitement, éviter la rigidité ; relancer la motivation et permettre l'autonomie du patient ; traiter les problèmes psychologiques, apaiser les conflits intrafamiliaux ; améliorer la confiance de l'enfant et de sa famille envers le médecin.

Les moyens pour atteindre ces objectifs sont nombreux et doivent être associés :

Un travail individuel du praticien sur son propre comportement. Si le médecin a un contact visuel direct avec son patient, s'il fournit des explications claires et détaillées, s'il félicite son malade de la bonne observance thérapeutique, et surtout s'il modifie le traitement en accord avec son patient. Ce dernier point est fondamental, car il implique le patient dans le contrôle de son traitement et de sa maladie ;

Apprentissage par le médecin des stratégies de motivations du patient (objectifs, « récompenses » et non menaces) ;

Travail multidisciplinaire, avec en particulier intervention de psychologues ou pédopsychiatres en cas de problèmes dépressifs ou de conflits intrafamiliaux majeurs, intervention des kinésithérapeutes (inhalothérapeutes) ;

Travail sur l'éducation thérapeutique. Ce travail doit être fait bien sûr de manière individuelle par le médecin au cours de ses consultations programmées, reprenant les différents aspects de l'asthme et de son traitement (plans d'actions écrits), mais la

possibilité actuelle de proposer en parallèle un programme d'éducation thérapeutique, intégré dans une structure de type « école de l'asthme », doit être encouragée. Les enfants porteurs d'un asthme modéré à sévère sont des candidats privilégiés pour ce type de programme. L'efficacité relative de chaque composant de ces programmes n'a pas été directement comparée, mais l'efficacité globale en terme d'autonomie, de diminution de l'absentéisme scolaire, du nombre de jours avec réduction d'activité, du nombre de consultations d'urgences, du nombre de crises nocturnes, et en terme d'observance thérapeutique est maintenant solidement établie, et ces programmes sont aujourd'hui recommandés en routine dans la prise en charge des asthmatiques. Malheureusement, ce type d'intervention ne bénéficie pas encore en France d'une prise en charge spécifique par l'assurance maladie.



## Observance et VIH

### 1. Introduction

La pathologie VIH étant devenue chronique, le traitement antirétroviral est à présent un projet qui s'inscrit dans la durée. La réponse au traitement (succès ou échec) est conditionnée par différents facteurs interdépendants. Parmi cette cascade de facteurs, la non-observance aboutit à une réplication virale persistante, l'évolution vers la résistance virale, et l'échec du projet thérapeutique (Figure 2). La non-observance pose ainsi un problème tant individuel que de santé publique. La compréhension mutuelle et la cogestion avec le patient de l'observance et de la non-observance sont sans doute le pilier de sa prise en charge individualisée. Toutefois, si l'observance est bien au cœur de l'efficacité au long cours du traitement (Figure 3), elle est un facteur dynamique difficile à évaluer. La concertation entre clinicien, patient, virologue, pharmacologue, et industriel en charge de développer les médicaments, semble indispensable afin de mieux l'évaluer et l'accompagner.

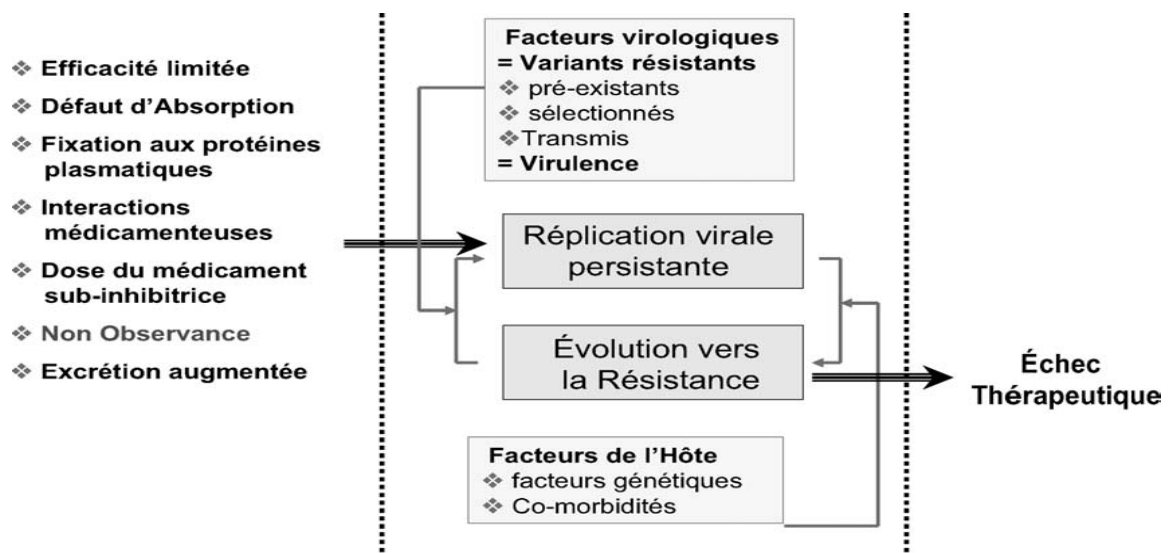


Figure 2. Facteurs d'échec thérapeutique vis-à-vis du VIH.

Ainsi, une approche multidisciplinaire de l'observance thérapeutique au cours de l'infection à VIH est nécessaire.

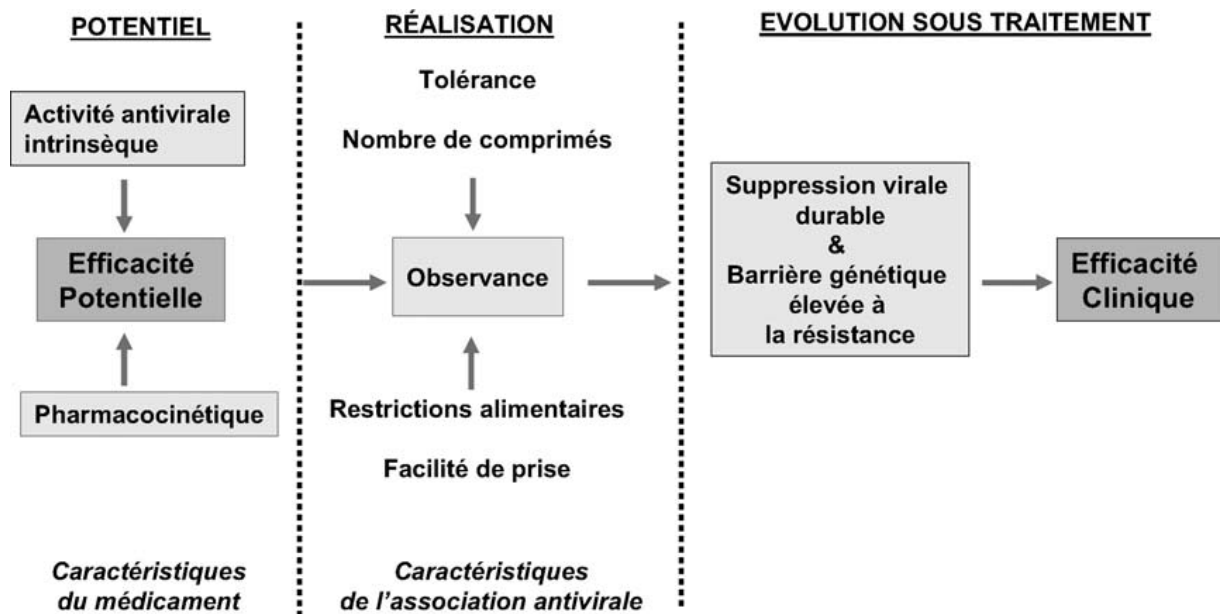


Figure 3. Place de l'observance dans l'efficacité d'un traitement au long cours

## **2. La relation entre observance et réponse au traitement**

Les trithérapies d'antirétroviraux (ARVx), apparues en 1996, ont introduit la notion de traitement antirétroviral hautement actif (HAART : « highly active antiretroviral therapy »). Elles associent aujourd'hui le plus souvent deux analogues nucléosidiques inhibiteurs de la reverse transcriptase (INRT) avec soit un inhibiteur de protéase (IP), soit un analogue non nucléosidique de la reverse transcriptase (INNRT). Elles ont permis de réduire la mortalité et la morbidité des patients de plus de 60% (36). Chez la majorité des patients naïfs de traitement antirétroviral (ARV) antérieur, la réplication virale s'effondre sous HAART, et la charge virale plasmatique (CVpl) devient « indétectable » c'est-à-dire inférieure au seuil de détection des trousses actuellement commercialisées (seuil de CVpl à 50 copies/ml). Mais l'efficacité à court terme a été rapidement entachée par des difficultés d'observance liées à la lourdeur des traitements et à leurs effets secondaires, incompatibles avec la vie quotidienne. Ainsi, dès 2000, la relation entre échappement virologique et non-observance a-t-elle été décrite dans l'essai français Trilège (37). Aujourd'hui, de nouvelles molécules permettent des stratégies de traitements combinés plus « adaptables » à la vie des patients.

## **3. Observance et efficacité**

L'observance est étroitement liée à la dynamique de la réplication virale. L'apparition de mutations de résistance correspond à la sélection de mutants préexistants avant tout traitement. Comme pour tout virus à ARN (hépatite C, grippe...) la reverse transcriptase du VIH commet des erreurs de transcription. Sur un à dix milliards de nouveaux virions circulant chaque jour, elle fait une erreur tous les 1/10<sup>4</sup> nucléotides, et l'on estime qu'une mutation apparaît à chaque cycle réplcatif. Ainsi, les mutations préexistantes au traitement sont nombreuses, qu'elles soient neutres (sans impact sur la traduction en acide aminé), létales, ou qu'elles correspondent à des mutations dites de résistance. Au cours d'un traitement, une observance non optimale entraîne une suppression incomplète de la réplication virale, permettant la sélection plus ou moins rapide, mais constante de variants résistants aux ARVx, au détriment de la population virale sauvage. Une population mutée sélectionnée peut être détectée par les tests classiques de génotype de résistance, dès qu'elle représente plus de 20% de la population virale circulante.

Plusieurs combinaisons d'ARVx ont fait la preuve de leur capacité à atteindre l'objectif thérapeutique immunovirologique, dont l'efficacité respective peut être considérée comme peu différente : deux INRT associés avec soit un INNRT soit un IP. Tous les IP sauf le nelfinavir (NFV) peuvent être potentialisés par le ritonavir (/r), ce qui améliore leur profil pharmacocinétique (36). La « barrière génétique des ARVx » est définie par leur capacité à maintenir une activité antivirale malgré l'apparition d'une ou plusieurs mutations de résistance. Le seuil de cette barrière varie selon la classe d'ARVx. Elle est très basse pour les INNRT, pour lesquels une seule mutation de résistance peut conduire à une résistance croisée, majeure et définitive pour toute la classe). Parmi les INRT, elle est basse pour la lamivudine (3TC), l'emtricitabine (FTC), la zidovudine (ZDV) et la d4T, elle est modérée pour la didanosine (ddI), et plus élevée pour le ténofovir (TDF) et l'abacavir (ABC). Les IP, lorsqu'ils sont potentialisés par du ritonavir, présentent la barrière génétique la plus élevée. Cela est démontré en particulier pour deux d'entre eux : dans deux essais cliniques distincts chez des patients naïfs de traitement, les échappements virologiques analysés avec le lopinavir (LPV/r) (38) et le fosamprenavir (FPV/r) (39,40) ne s'accompagnaient d'aucune sélection de mutation sur la protéase du VIH, ainsi que de significativement moins de mutations sur la RT par rapport à l'IP non potentialisé comparateur (NFV dans les deux cas). La relation entre observance et

résistance varie selon les classes d'ARVx (Figure 4) (41). Avec un régime ARV sous-optimal, en particulier avec les IP non potentialisés, le risque de résistance est plus grand chez les patients présentant une réplication virale persistante malgré une bonne observance, et plus volontiers chez les patients prétraités ayant déjà des mutations de résistance apparentes ou archivées. Pour la plupart des auteurs, l'observance au traitement ARV doit être supérieure à 90% pour obtenir le succès thérapeutique (36). Mais cette observance supérieure à 90% n'est parfois associée au succès thérapeutique prédéfini que chez 50% des patients, et en particulier avec les IP non boostés les plus anciens (41). Ce n'est pas le cas quand le régime ARV est optimal : avec les IP boostés par le RTV (barrière génétique élevée à la résistance, puissance intrinsèque et pharmacocinétique améliorées) cette relation peut se dessiner comme une courbe en cloche, sur laquelle une observance soit très faible, soit très élevée, s'accompagne d'un risque plus faible d'apparition de résistance ; quand le niveau d'observance est inférieur à 50%, l'absence de pression sélective des ARVx entraîne l'absence d'émergence de mutations, et même un rebond de virus sauvage. Dans le cas des INNRT, la résistance survient rarement lorsque l'observance est élevée, et fréquemment dès qu'elle diminue à un niveau autorisant la réplication virale (puissance intrinsèque mais barrière génétique faible à la résistance) (41). Ainsi, afin de limiter et retarder au maximum l'apparition de résistance au traitement, l'observance doit-elle être maximale dès l'instauration thérapeutique chez les patients naïfs de traitement (36). Cela suggère que la qualité de l'observance n'est pas le seul facteur de succès thérapeutique, et que des études complémentaires seraient utiles pour confirmer ces données.

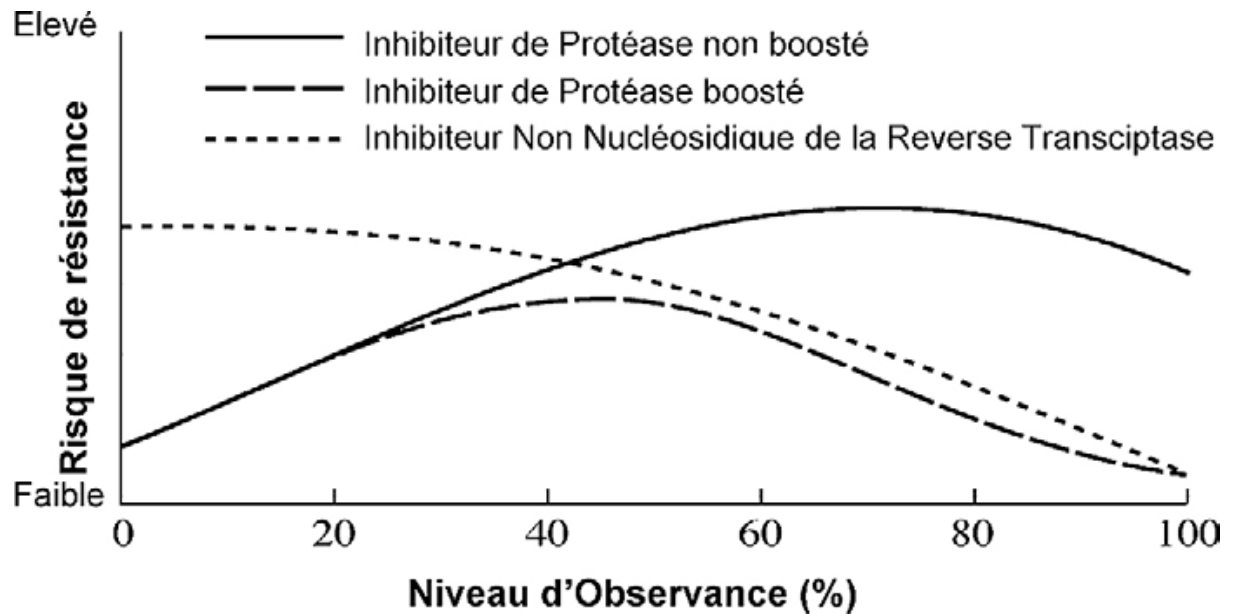


Figure 4. Relation entre résistance et observance selon la classe d'antirétroviraux

Le maintien de l'observance dans le temps est le déterminant principal de la suppression virale, indépendamment des valeurs de base de lymphocytes CD4 et de CVpl. Dans une cohorte prospective chez 3004 patients débutant une trithérapie avec NFV, le taux d'observance (mesuré par autoquestionnaire) à six mois était associé au taux de patients en succès virologique (CVpl < 400 copies/ml). En revanche, les patients observants à plus de 95% présentaient un risque accru d'échec thérapeutique en cas de baisse de l'observance. Si 69% des patients maintenaient un taux d'observance au traitement supérieur à 95% à trois mois, seulement 29% maintenaient ce taux à 12 mois. La réduction de l'observance était alors significativement associée à l'échec virologique (42). De même, dans une sous étude de la cohorte Aproco (n = 436), la proportion de patients hautement observants (telle que mesurée par autoquestionnaire) était de 56, 62 et 60%, respectivement au 4ème, 12ème et 20ème mois de traitement.

Au cours du suivi, 31% des patients étaient toujours hautement observants, alors que 52% l'étaient parfois, et 17% jamais. Les chances de succès thérapeutique au 20ème mois étaient significativement plus grandes chez les patients toujours ou parfois hautement observants (43). L'observance est associée à un bénéfice clinique en termes de progression de la maladie et de survie. Phénomène dynamique, elle doit être très élevée et soutenue dans le temps pour obtenir une réponse optimale au traitement. Elle est cependant beaucoup plus importante en phase d'induction du traitement : dans la

cohorte Aproco, il a été montré qu'une observance optimale (100%) au cours des quatre premiers mois de traitement (phase d'induction) était cruciale pour assurer le succès immunovirologique à trois ans, alors qu'une observance modérée mais toutefois supérieure à 80% au cours de la période de maintenance (mois 12–mois 36) avait un impact moindre sur la réponse au traitement. Ces résultats encouragent à renforcer les mesures d'aide à l'observance lors de la mise initiale sous traitement.

#### **4. Observance et tolérance**

En première ligne de traitement, il est important de privilégier des ARVx simples et bien tolérés, car les échecs résultent le plus souvent de défauts d'observance liés ou non à des effets indésirables, qu'ils soient attendus ou non (36, 37). Cela est vrai, tant chez les patients asymptomatiques, que chez les patients à un stade plus avancé de la maladie VIH, chez lesquels un nouveau traitement peut aggraver des symptômes préexistants. Les effets indésirables à court terme, gastro-intestinaux surtout, peuvent engendrer une baisse de la qualité de vie, voire une stigmatisation, gêner le quotidien et l'activité professionnelle, effets pouvant entraîner l'arrêt du traitement pour les patients. Les effets à plus long terme, tels que lipodystrophie, hyperlipidémie et insulino-résistance, peuvent aussi entraîner des arrêts de traitement, mais ils sont surtout un frein à l'utilisation d'un médicament en particulier. L'enquête Pasport évaluait par autoquestionnaires aux patients, l'impact des caractéristiques des traitements sur l'observance. Les effets secondaires y sont classés parmi les quatre premières causes d'arrêt de traitement (nombre de comprimés par jour 14%, fréquence des prises quotidiennes 13%, effets secondaires 12%, restrictions alimentaires 11%) (44). Avec l'allongement considérable de l'espérance de vie des patients, et leur qualité de vie tendant à s'améliorer, la tolérance vis-à-vis des effets secondaires devrait diminuer, surtout lorsqu'ils ont un impact direct sur le quotidien. Le profil de tolérance des traitements, la qualité de vie et l'observance sont ainsi de plus en plus liés.

Dans une sous-étude chez 358 patients de l'essai ICONA, les patients non observants présentaient des scores de symptômes et d'effets secondaires liés au traitement plus élevés que les patients observants ( $p < 0,001$ ). Les effets secondaires décrits comme significativement liés à la non-observance sont la nausée, l'anorexie, l'anxiété, la confusion, l'insomnie, les troubles visuels et gustatifs, ainsi que la lipodystrophie. De

même, dans une étude rétrospective chez 345 patients naïfs de traitement, et débutant avec six régimes ARVx différents, 61% des patients ont interrompu le premier traitement, et surtout à cause des effets secondaires des médicaments (24% cas) : nausée > diarrhée > vomissements > troubles gastro-intestinaux autres et troubles du système nerveux central (45). Les effets digestifs rencontrés avec les premiers IP commercialisés peuvent être incapacitants, tant physiquement que psychologiquement. Dans la cohorte Aproco, la fatigue et la diarrhée imputables au traitement sont les deux 1ers symptômes rapportés à la mise sous HAART de première ligne avec IP. Ils ont un impact négatif sur le niveau d'observance : plus les patients rapportent de symptômes au 1er mois de traitement, moins bonne est l'observance au 4ème mois. Et 13% des patients décrits comme non observants par autoquestionnaire l'étaient pour éviter les effets secondaires. Cependant, le profil lipidique et gastro-intestinal amélioré de certains des IP boostés les plus récents, qui offrent à la fois efficacité, haute barrière génétique à la résistance et meilleur profil de tolérance, a permis de reconsidérer cette classe dans le traitement de première ligne (36). Afin de palier à la différence entre tolérance objective et tolérance perçue, la prise en charge des effets secondaires des médicaments nécessite une information et une éducation optimales des soignants et des patients, ainsi que leur prévention quand cela est possible.

## **5. Évaluation de l'observance au cours des essais thérapeutiques et des études de cohorte**

Dans le domaine du VIH, la corrélation entre efficacité immunovirologique et l'observance a été démontrée aussi bien dans des essais cliniques chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent que dans des études de cohorte telles qu'Aproco. Lors de l'étude de l'observance au traitement ARV, on rencontre quatre problèmes essentiels : la méthode de mesure qui doit être précise, l'évaluation de son impact sur l'évolution clinique et virologique, la détermination des facteurs qui l'influencent, et la mise au point de méthodes interventionnelles appropriées (46). Du fait de la relation entre observance et efficacité clinique, l'ensemble des acteurs de soins est convaincu de l'importance de son évaluation, ainsi que de la mise au point de mesures destinées à l'améliorer, ou du moins à la maintenir dans le temps. Cependant, si l'observance est à présent souvent

mesurée au cours des essais thérapeutiques et des études de cohorte, nous ne disposons pas d'outil de mesure validé par tous ni de données homogènes. Comparer les résultats des différents travaux est un exercice difficile car les schémas et les objectifs des différents essais sont variables. Il est toutefois possible de classer les techniques d'évaluation de l'observance en mesures directes et indirectes.

Les mesures directes sont les plus objectives a priori. Ce sont les dosages pharmacologiques, surtout plasmatiques en pratique courante. Très pratiqués en France dans le cadre du suivi thérapeutique, leur place en tant que mesure de l'observance est cependant très contestée. Les méthodes indirectes sont très utilisées dans les essais cliniques, du fait de la simplicité de leur mise en œuvre, de leur coût plus faible, de la collection simple de leurs informations et de leur reproductibilité (46). Parmi elles, l'autoquestionnaire semble le plus utilisable et reproductible à grande échelle, et se compare favorablement à des techniques plus complexes telles que le MEMS (« Medication Event Monitoring System »), méthode de mesure électronique des ouvertures de flacons d'ARVx par le patient. Si les différents travaux tendent à conclure qu'observance et réponse virologique sont corrélées, aucun outil utilisé seul ne semble totalement satisfaisant et les seules études ayant montré des résultats significatifs sont celles qui allient plusieurs méthodes de mesure, leur association diminuant les risques de biais de chacune. La multiplicité des outils semble garante du succès du suivi de la prise en charge du patient. Ainsi, dans une cohorte longitudinale de 108 patients VIH+ traités par HAART permettant l'analyse de 666 mois de suivi au total, trois méthodes de mesure de l'observance ont pu être comparées : le compte des comprimés, le MEMS et un score composite d'observance qui allie le MEMS au comptage des comprimés et à un questionnaire patient. La méthode la mieux corrélée avec la réponse virologique à six mois est la méthode composite. Cependant, sa complexité la rend difficilement utilisable en pratique clinique courante (47).

Par ailleurs, l'observance est souvent évaluée sur une période de quelques mois. Or, ce phénomène dynamique doit s'évaluer dans le temps et l'on observe un « essoufflement » à long terme de l'observance (48). La pression de sélection des ARVx devient alors sous-optimale, et favorise la sélection de mutants résistants, donc une baisse d'efficacité antivirale du traitement.



## **6. Facteurs influençant l'observance**

Pour être efficace cliniquement, un ARV doit présenter une activité antivirale puissante, mais aussi une pharmacocinétique qui permette des concentrations plasmatiques (et intracellulaires) optimales. Les interactions médicamenteuses, l'absorption des ARVx de même que l'observance (strict respect de la posologie, des contraintes alimentaires, des interactions) peuvent être des facteurs d'influence majeurs dans la baisse d'efficacité antivirale des traitements (49).

### **6.1. Pharmacologie et galénique : les facteurs liés aux médicaments**

La taille, le goût, la couleur des ARVx, leur mode d'administration ont une influence directe sur la prise des médicaments. Plus le traitement est contraignant en termes d'horaires de prise, de nombre d'unités, et plus le risque d'« oubli » est fréquent : dans une revue de 22 essais cliniques, le nombre de comprimés est directement lié à la réponse au traitement (Figure 5) (50). Certains ARVx permettent des traitements combinés plus « adaptables » à la vie des patients : moins d'unités, moins de prises quotidiennes, moins d'effets secondaires quotidiens, moins d'interactions médicamenteuses. Ainsi, l'association de deux INRT avec un INNRT a-t-elle progressivement remplacé les « trithérapies » classiques en première ligne de traitement, et l'association AZT + 3TC + EFV est-elle devenue une trithérapie de référence. Mais compte tenu de leur faible barrière génétique, une mauvaise observance expose à un risque élevé de sélection rapide de virus mutés résistants à l'ensemble de la classe des INNRT.

De même, les associations galéniques de trois INRT ont été développées afin de simplifier les traitements et épargner deux classes thérapeutiques. Mais si la simplification est bien réelle, elle se fait au détriment de la puissance antivirale et les trithérapies d'INRT ne sont plus recommandées en première ligne de traitement, sauf l'association AZT/3TC/ABC chez les patients ayant une CVpl inférieure à 100 000 copies/ml (36). L'amélioration galénique ne doit pas se faire au détriment de l'efficacité. Un ARV en une prise par jour doit allier diverses caractéristiques : une

activité anti-VIH intrinsèque puissante, une demi-vie longue maintenant sa concentration plasmatique minimale au-dessus de l'IC95 même en cas d'oubli ou de retard de prise, une galénique permettant un nombre réduit de comprimés, l'association facile aux autres ARV, une barrière génétique élevée, l'utilisation possible en monoprise même chez les patients en échec d'un traitement antérieur.

Les premiers IP disponibles imposaient un nombre important d'unités de prise et souvent trois prises par jour. L'amélioration galénique de certains d'entre eux a permis de simplifier le traitement. Les IP les plus récents, potentialisés par le ritonavir, permettent le maintien de taux plasmatiques satisfaisants malgré la réduction du nombre de prises quotidiennes et du nombre total d'unités par prise, voire la suppression des contraintes alimentaires. La demi-vie plus longue de ces IP potentialisés permettrait de « pardonner » les difficultés d'observance occasionnelles : si une seule prise est oubliée, les concentrations plasmatiques peuvent rester suffisamment élevées pour inhiber la réplication virale. En revanche, pour certains IP la potentialisation par le ritonavir a entraîné des effets secondaires, du fait même de l'importante élévation de leurs concentrations : fréquence accrue des hyperlipidémies, des troubles gastro-intestinaux ou urinaires. Le FPV/r présente une flexibilité intéressante, puisqu'il peut être utilisé avec ou en dehors des repas, et en une ou deux prises par jour chez le patient naïf de traitement. Le choix de la prise mono- ou biquotidienne permet un traitement « symétrique » avec les INRT associés (nombre de molécules et d'unités de prise, voire contraintes alimentaires identiques le matin et le soir), pouvant favoriser une meilleure observance. Enfin, les effets secondaires perçus, à court et à long terme, jouent un rôle important ; ainsi la crainte ou la perception d'une lipodystrophie a-t-elle un impact négatif sur l'observance au traitement. Une non-observance rapportée au nombre d'unités de prise peut masquer celle due aux effets secondaires perçus, mais leurs poids respectifs restent difficiles à démêler.

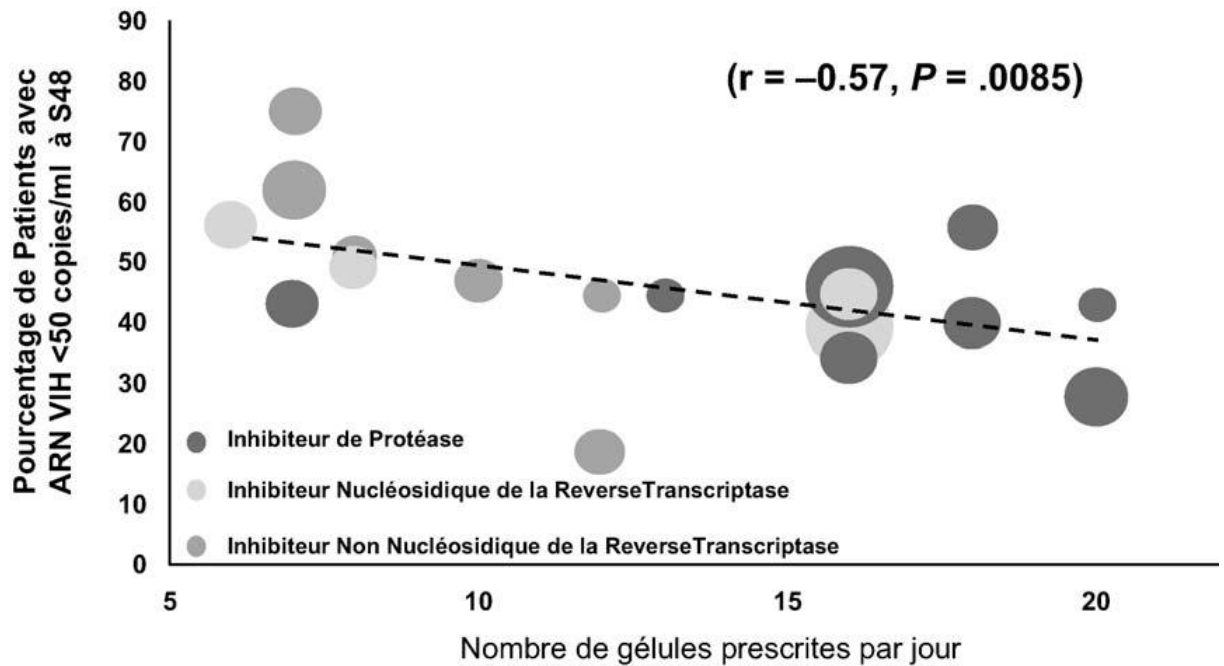


Figure 5. Impact du nombre de gélules sur la réponse virologique

## 6.2. Les facteurs liés au médecin

La qualité de la relation établie entre un médecin et son patient est déterminante quant à l'observance. Évaluer la compréhension de l'observance est une étape essentielle dans la prise en charge thérapeutique des patients infectés par le VIH. Le médecin doit prendre le temps d'aborder avec chaque patient sa motivation, sa compréhension du traitement, son bien fondé, en expliquer les bénéfices et inconvénients attendus, évaluer le niveau d'observance, et prendre en compte les difficultés exprimées.

## 6.3. Facteurs liés à la maladie

Le vécu par rapport à la maladie est différent selon qu'elle est aiguë ou chronique. Plus la maladie est perçue comme sévère, plus l'observance semble renforcée. Plus le traitement est court et les objectifs thérapeutiques tendent à la guérison, meilleure sera l'observance. Cela ne peut être le cas dans la prise en charge du VIH. Des études montrent que la mauvaise observance au traitement et l'interruption thérapeutique représentent plus des trois quarts des causes d'échec virologique (51). La longue phase asymptomatique complique l'adhésion au traitement.

#### **6.4. Facteurs liés au patient**

Les raisons de ne pas adhérer à un traitement ARV sont multiples, mais les plus fréquemment rapportées par autoquestionnaire semblent représentatives des freins à l'observance en pratique clinique : oubli de la prise, ou bien le patient se trouvait en public, avec des amis ou de la famille, ou bien effets secondaires des ARVx, état dépressif, changement de routine.

Les facteurs prédictifs de non-observance au traitement sont : un âge plus jeune, de mauvaises conditions de logement, la précarité, des antécédents de difficultés d'observance aux traitements ARVx antérieurs aux HAART, le maintien ou l'aggravation d'une consommation d'alcool et/ou de tabac, l'augmentation de l'indice de dépression en cours de traitement. Enfin, le tissu relationnel et les liens sociaux étaient essentiels pour l'intégration du traitement : les patients qui ont pu bénéficier d'un suivi médical en dehors de l'hôpital et qui ont pu parler de leur maladie en dehors du strict cadre de la consultation médicale étaient plus souvent observants (52).

Par ailleurs, les médias aussi ont un impact sur la perception de la maladie, le degré d'acceptation du traitement, la relation patient-soignant. Ils sont le relais de l'intérêt que la société porte au patient et à sa pathologie. On peut espérer que la perception et l'acceptation de la maladie en soient facilitées, et avec elles, l'observance des traitements.

#### **7. Outils d'aide à l'observance**

On demande aux patients infectés par le VIH d'atteindre et de maintenir des niveaux d'observance supérieur à 90% afin d'assurer le maintien d'efficacité du traitement ARV, ce qui est difficile, car il est lourd et complexe. Afin de mieux accompagner les patients et prendre en compte tous les facteurs influençant l'observance, il convient de préférer une approche multifactorielle et multidisciplinaire que nombre d'équipes de soignants ont déjà mise en place (Figure 6). Cela permet d'adapter et d'individualiser la prise en charge pour chaque patient, former tant le personnel soignant que les patients, évaluer encore d'avantage les outils de mesure utilisés en pratique courante.

Acteur	Structure	Action
Médecins et Autres soignants	Consultation médicale	<p><b>Principaux éléments à évaluer avant la mise en route du traitement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Représentation psychique, acceptation de l'infection par le VIH, du traitement ARV et de sa mise en route (démarche active du patient)</li> <li>• Entourage affectif</li> <li>• Conditions de vie</li> <li>• Niveau de connaissances et d'éducation</li> <li>• Antécédents psychologiques, psychiatriques (dépression, troubles anxieux, psychose, alcool, toxicomanie)</li> <li>• Contexte culturel et barrière linguistique</li> </ul> <p><b>Principaux éléments à évaluer au cours du traitement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Représentation psychique, acceptation de l'infection par le VIH, du traitement ARV</li> <li>• Conditions de vie</li> <li>• Tolérance du traitement</li> </ul>
Patients	Échanges et classification des fonctions	<p><b>Rechercher, être attentif aux symptômes en cours de traitement</b></p> <p><b>+ Reconnaissance et gestion des effets indésirables</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Relation de confiance dans une démarche de neutralité bienveillante</li> <li>2. Évaluer, réévaluer l'info donnée et sa compréhension</li> <li>3. Favoriser le développement du soutien par les pairs</li> <li>4. Dispositifs d'évaluation de l'impact des mesures prises</li> <li>5. Accompagnement rapproché des périodes d'interruption du traitement</li> </ol> <p><b>Recueil direct des données de Pharmacovigilance</b></p> <p><b>Auto Évaluation</b></p>
Infirmiers, Psychologues ...	Consultation Observance	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Échappement par non observance</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnostic</li> <li>- Comprendre les déterminants</li> <li>- Élaborer des stratégies personnalisées visant à améliorer l'observance</li> </ul> </li> <li>2. <b>Préparer la mise en route d'un premier traitement ARV</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Déterminer un objectif commun avec le patient, accessible dans un délai déterminé et adapté : CVpl indétectable, augmentation des CD4</li> </ul> </li> <li>3. <b>Accompagner l'observance</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suivi variablement espacé pour prévenir ou limiter les conséquences de la non observance</li> <li>- Détecter et aider la gestion des événements intercurrents (effets secondaires, événements de vie pouvant entraver l'observance)</li> <li>- Recoupler observance et prévention de la transmission</li> </ul> </li> </ol>

Figure 6. Recommandations de prise en charge de l'observance (adapté de (49)).

## 8. Conclusion

Le nombre croissant d'interventions mises en place par des équipes soignantes plaident en faveur d'une approche dynamique, où plutôt que d'essayer d'identifier les patients non observants, les soignants se concentrent sur les moyens à mettre en œuvre pour les aider tous à mieux adhérer à leurs traitements, dans une démarche participative de tous. Par ailleurs l'industrie pharmaceutique, qui partage ce souci de l'observance, a développé de nouveaux produits et mis au point de nouvelles combinaisons d'ARVx ainsi que des nouvelles formulations.

Mais si ces deux démarches, innovation et aménagement, sont des acquis nécessaires, il ne faudrait pas toutefois que la seconde se fasse sans les garanties pharmacologiques et/ou pharmacocinétiques indispensables : il faut équilibrer les exigences d'efficacité et celles de l'observance. Les industriels doivent continuer leurs efforts afin de tendre vers

le médicament idéal (efficace, facile à prendre, très bien toléré) car améliorer la tolérance, réduire le nombre de comprimés, éviter les contraintes alimentaires, tout en offrant une efficacité et un profil de résistance bien définis et prévisibles, sont nécessaires pour obtenir une suppression virale à long terme dans le maintien d'une observance optimale. Afin de mieux s'inscrire dans la chronicité de la maladie VIH, on doit aussi tendre vers le développement de médicaments plus « pardonnants » vis-à-vis des écarts et oublis qu'il faut sur le long terme. L'interaction entre observance et réponse au traitement antirétroviral nécessite que les relations entre patient, soignant et industriel en charge de développer les médicaments, tendent toujours plus vers le partenariat.

# **Observance et diabète**

## **1. Introduction**

La prise en charge du patient diabétique implique l'adoption de comportements de santé appropriés dans les domaines suivants : recommandations alimentaires, activité physique, autosurveillance glycémique et urinaire, prise médicamenteuse (antidiabétiques oraux et/ou insuline), réalisation des examens de surveillance (HbA1c, fond d'œil), surveillance par l'équipe soignante.

## **2. L'observance dans le diabète de type 2**

### **2.1. Observance à la prise médicamenteuse : Antidiabétiques oraux**

Deux revues de littérature (53,54) permettent d'évaluer l'observance à la prise médicamenteuse dans le diabète de type 2. Le degré d'observance y est variable, allant de 36 à 93%. Le degré de persistance, c'est-à-dire le pourcentage de patients continuant le traitement pendant une période donnée, par exemple un an, varie selon les études de 16 à 80%. Les résultats d'études utilisant des piluliers électroniques, sans doute plus fiable, donnent des résultats moins dispersés : le taux d'observance varie de 61 à 85%. Cependant, le fait que les patients soient au courant de l'utilisation d'un tel système peut avoir amélioré l'observance. De fait, leur utilisation a été proposée comme moyen d'améliorer l'observance : chez des patients identifiés comme non-observants (<80%), le fait de voir les résultats de la surveillance a amélioré de 15% l'observance.

On peut mettre en évidence les effets délétères de la mauvaise observance à la prise médicamenteuse dans le diabète de type 2 sur le contrôle glycémique, ce qui a par exemple été montré dans une population en état de précarité, cette dernière étant souvent associée à un état de mauvaise observance (55).

Par ailleurs, le taux de non-observance à la prise des antidiabétiques oraux est prédicteur de l'intensification du traitement et d'hospitalisation dans le diabète de type 2, mais pas du passage à l'insuline.

Trois facteurs jouent un rôle important dans l'observance à la prise d'antidiabétiques oraux : le nombre de prises quotidiennes (une, deux ou trois fois par jour) et le nombre de médicaments pris (monothérapie, bithérapie, trithérapie ou médicaments associés) d'une part (figure 7) (43), les effets secondaires du traitement d'autre part.

		<b>Taux d'observance à la prise d'ADO</b>	
		Non	Oui
Plusieurs prises quotidiennes	61%		52%
Polythérapie	49%		36%

Figure 7. Déterminants significatifs de l'observance à la prise d'ADO

L'effet de la polythérapie (prise de plusieurs médicaments différents) s'exerce à la fois sur le taux d'observance (le nombre de comprimés pris) et la persistance (le fait de poursuivre le traitement) (56).

Le diabète de type 2 est une maladie asymptomatique, et il n'est donc pas étonnant que la perception que les patients se font des effets secondaires du traitement ait un effet important sur l'observance, et que ceux-ci représentent la première cause donnée par les patients pour expliquer leur mauvaise observance à la prise médicamenteuse. Ces effets secondaires sont essentiellement la prise de poids avec l'insuline, les sulfamides et les glitazones, l'hypoglycémie avec l'insuline, les sulfamides et les glinides, les troubles digestifs avec les biguanides et les inhibiteurs des alpha-glycosidases, les œdèmes avec les glitazones. Par exemple, une étude a noté que la persistance au traitement à un an était différente pour les biguanides (60%), les sulfamides (56%), les glinides (48%) et les inhibiteurs des alpha-glycosidases (31%) (57).

## **2.2. Observance à l'autosurveillance glycémique dans le diabète de type 2**

Il faut être prudent concernant l'évaluation de l'observance aux recommandations concernant l'autosurveillance glycémique dans le diabète de type 2, parce que les recommandations elles-mêmes n'ont pas fait à ce jour l'objet de consensus. Néanmoins, la plupart des publications suggèrent qu'elle est inadéquate : par exemple, aux Etats-



Unis, une étude a montré que 29% des patients traités par insuline, 65% des patients traités par les antidiabétiques oraux, et 80% des patients traités par le seul régime n'avaient jamais mesuré leur glycémie ou la mensuraient moins qu'une fois par mois. Une mesure de la glycémie était pratiquée au moins une fois par jour par seulement 39% des patients par l'insuline et 5-6% des patients traités par régime seul ou antidiabétiques oraux (58). Plus précisément, 67% des patients déclarent ne pas faire ce qui leur a été recommandé (au moins une mesure par jour pour des patients prenant des antidiabétiques oraux). Or, la fréquence de l'autosurveillance glycémique a un impact sur le contrôle glycémique. Une raison possible est le coût, pour les patients, des bandelettes lorsque celles-ci ne sont pas remboursées par le système de sécurité sociale, ou incomplètement remboursées. Une étude a clairement montré que le fait d'avoir à payer les bandelettes diminue le nombre de glycémies mesurées, ceci étant associé à un effet délétère sur le contrôle glycémique (59). Enfin, il a été montré que parmi les facteurs qui interviennent dans la réalisation effective par le patient de l'autosurveillance glycémique, il y a évidemment la prescription du médecin (60).

### **2.3. Observance aux recommandations alimentaires dans le diabète de type 2**

Une étude récente a évalué les différents « fardeaux » que représentent pour les patients diabétiques de type 2 la prise de comprimés (score 0), un régime modéré (score 1), l'insulinothérapie (score 4). Un régime strict visant à perdre du poids avait un score 4, identique à l'insulinothérapie. Malgré cela, l'observance était bien moins bonne pour le régime modéré que pour la prise des comprimés et l'insulinothérapie (61). Or, il est clair que le fait d'être observant aux recommandations alimentaires s'accompagne d'une amélioration des paramètres métaboliques (Figure 8) (62).

Observance	Mauvaise (n=87)	Moyenne (n=103)	Bonne (n=52)
<b>Apport (kcal/j)</b>	<b>2230</b>	<b>1723</b>	<b>1370</b>
% de glucides	37	41	51
% de lipides	<b>44</b>	<b>40</b>	<b>33</b>
% de lipides saturés	15	14	10
<b>HbA1c</b>	<b>8,29</b>	<b>7,83</b>	<b>7,70</b>
Doses d'insuline (u/j)	78	69	57
<b>Triglycérides (mmol/L)</b>	<b>3,08</b>	<b>2,19</b>	<b>2,42</b>
Cholestérol LDL (mmol/L)	3,00	2,69	2,67
<b>IMC</b>	<b>36</b>	<b>31</b>	<b>29</b>

Figure 8. Effet de l'observance aux recommandations alimentaires sur les paramètres métaboliques chez des sujets ayant un diabète de type 2. L'observance a été mesurée par des questionnaires de fréquence alimentaire, permettant de classer les patients en trois groupes selon leur alimentation par rapport aux recommandations standards.

Dans une étude française, dans laquelle les patients étaient inversement, classés en fonction de leur degré d'HbA1c, les patients les mieux équilibrés avaient la meilleure adhérence aux recommandations concernant l'alimentation et l'activité physique (63). On a également mis en évidence un effet d'une bonne observance, sur cinq ans, à un régime pauvre en graisse sur la glycémie à jeun et post prandiale chez des patients présentant une intolérance au glucose. Parmi les facteurs rendant difficile l'observance aux recommandations alimentaires, on retrouve notamment la prise d'alcool, la dépression, la précarité sociale.

Dans le diabète gestationnel, sans doute en raison de la motivation apportée par la grossesse, l'observance est en général bonne. Néanmoins, une étude (64) concernant des femmes enceintes ayant un diabète de type 1 ou de type 2, a apporté que c'était pour les recommandations alimentaires que le pourcentage d'observance était le plus faible (74-79% des patientes), comparé aux injections d'insuline (86-88%) et la pratique de l'autosurveillance (94-96%).

Tout ceci ne veut pas dire que les patients diabétiques ne font pas d'efforts pour modifier leur comportement alimentaire. Dans l'étude SuviMax, une vaste étude visant à étudier l'effet des comportements alimentaires sur la santé, on a noté que les sujets qui se déclaraient diabétiques, modifient effectivement leurs habitudes, par exemple, diminuent leur apport de glucides, augmentent leur apport de protides. Seules les femmes diabétiques diminuaient, par rapport à des femmes non diabétiques, leur apport

énergétique. Les auteurs soulignent le fait qu'il y a bien des modifications, mais que celles-ci ne sont pas toujours appropriées, peut-être en raison d'une éducation thérapeutique insuffisante (65).

### **3. L'observance dans le diabète de type 1**

Comme pour le diabète de type 2, l'observance, d'une manière générale, est meilleure pour les gestes (injections d'insuline ou autosurveillance glycémique) que pour les recommandations impliquant des modifications de style de vie (régime, exercice) (66). Ceci illustre le fait que l'observance est un facteur composite, ce qui rend difficile son évaluation globale. Une étude pédiatrique a également montré que le degré d'appréciation de l'observance diffère chez les patients et chez leurs médecins : l'appréciation est plus péjorative du point de vue des pédiatres, ceux-ci se basant en fait essentiellement sur le niveau d'HbA1c de leurs patients. Leur appréciation n'était pas corrélée à une évaluation par questionnaire de l'observance, alors que l'appréciation globale faite par les enfants l'était.

#### **3.1. Injections d'insuline**

L'insuline étant vitalement nécessaire, on pourrait être étonné d'une mauvaise observance aux injections. En fait, l'arrêt de l'insuline est une cause majeure d'hospitalisation pour acidocétose. Une enquête chez 144 adolescents diabétiques a révélé que 25% d'entre eux avaient manqué au moins une injection dans les 10 jours précédents, et ce comportement, plus fréquent chez les adolescents que chez les enfants plus jeunes, était corrélée à l'équilibre métabolique (67). Chez la fille on peut toutefois observer que le déséquilibre glycémique souvent observé au moment de la puberté précède l'altération de l'observance au traitement, survenant en général aux stades tardifs de la puberté.

Une étude écossaise a quantifié l'observance aux injections d'insuline en calculant le nombre de jours de traitement possible par an, en tenant compte des prescriptions et de l'insuline achetée à la pharmacie chez 89 jeunes diabétiques de moins de 30 ans. Un nombre inférieur à 365 signe d'omission du traitement et représente un index de

mauvaise adhérence. Cet index était significativement corrélé au taux d'HbA1c, même après ajustement pour l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, la durée du diabète, le type de traitement : aucun des sujets ayant un taux d'HbA1c > 12% n'avaient un score d'adhérence  $\geq 365$ , c'est-à-dire était en mesure de faire l'insuline tous les jours. C'est surtout à l'adolescence que l'on observe l'omission des injections, qui apparaît être un facteur majeur d'instabilité du diabète et d'hospitalisations récurrentes pour acidocétose. Les raisons les plus fréquentes sont la peur de prendre du poids, la peur de l'hypoglycémie, et le fait de ne pas vouloir faire les injections devant des pairs.

Chez la femme adulte, une étude a rapporté que 31% des patientes omettaient intentionnellement leur injection d'insuline, 8,8% le faisant régulièrement ; une cause souvent retrouvée était la peur de prendre du poids. Ceci s'accompagnait d'un taux plus fréquent d'hospitalisation, de mauvais équilibre du diabète, de rétinopathie et de neuropathie (68). Une autre étude cite le cas d'une jeune fille qui arrêta pendant deux semaines son insulines pour perdre du poids, ou bien une autre qui, pour la même raison, n'a pas fait plus de deux injections d'insuline par semaine pendant 7 ans (69).

### **3.2. Observance à l'autosurveillance glycémique dans le diabète de type 1**

Soixante pour cent des patients américains mesurent moins souvent leur glycémie que ce qui est recommandé (3-4 mesures quotidiennes) (70). Une autre étude chez des adultes a montré que 20% des patients réalisent les mesures recommandées, mais 6% ne mesurent jamais leur glycémie (71). Or, comme dans le diabète de type 2, il existe une corrélation entre la fréquence des mesures et le contrôle glycémique. Dans une étude pédiatrique, 39% des enfants les plus jeunes (10-12 ans) mesuraient leur glycémie au moins quatre fois par jour, contre seulement 10% chez des enfants de 13 à 15 ans, cette étude mettant en évidence le rôle des parents ; l'HbA1c des jeunes enfants étaient meilleurs. Ici également, l'effet du nombre de mesures quotidiennes sur l'équilibre glycémique a été clairement démontré (72).

L'observance aux recommandations concernant l'autosurveillance glycémique, notamment dans le diabète de type 1, représente un cas particulier : non seulement la mesure doit être pratiquée, mais de plus le résultat doit être analysé pour conduire

éventuellement à une modification des doses d'insuline. Dans la précédente étude, seulement 21% passaient de « l'autosurveillance » à « l'autocontrôle » glycémique. Par ailleurs, la non-observance peut se manifester sous d'autres aspects, qu'il est plus difficile d'évaluer comme le respect de l'entretien des lecteurs ou recommandations concernant le technique de la mesure (qui sont devenues moins importantes avec le développement des lecteurs modernes automatisés). Enfin, un aspect particulier de cet aspect de la non-observance dans le diabète est l'invention ou le maquillage des résultats, clairement démontrés dès l'apparition des premiers lecteurs à mémoire : par exemple, une étude a pu montrer que 75% des patients rapportaient des résultats sous-estimés, et que 40% des patients inventent des mesures (73). Il est intéressant de noter que le fait de rapporter des fausses valeurs était corrélé au taux d'HbA1c.

### **3.3. Observance aux recommandations alimentaires dans le diabète de type 1**

Le but des recommandations alimentaires dans le diabète de type 1 est, en particulier, d'une part de diminuer le risque d'hypoglycémie en assurant un apport suffisant de glucides et d'autre part de diminuer la fréquence des pics hyperglycémiques en évitant des apports de glucides qui ne seraient pas couverts par une coadministration appropriée d'insuline. Ainsi, la variabilité d'un jour à l'autre de l'apport en glucides et en amidon est corrélée au taux d'HbA1c. Par ailleurs, des données issues de l'étude DCCT suggèrent que l'observance aux recommandations alimentaires jouait un rôle dans l'obtention de l'équilibre glycémique (74).

Une étude a montré que 60% des patients respectent les recommandations concernant le nombre et les horaires des repas, mais que seulement 10% respectent dans au moins 90% des cas les équivalences glucidiques (75). Les difficultés à suivre les recommandations alimentaires sont surtout observées chez les patients qui vivent seuls et qui sont fumeurs. L'observance aux recommandations alimentaires était un des facteurs associés au taux d'HbA1c dans une étude pédiatrique française portant sur plus de 2500 enfants (76).

#### **4. Conclusion**

L'amélioration de l'observance, relativement faible dans le cadre du diabète, peut permettre de limiter l'apparition de ses complications en améliorant le contrôle glycémique. Cet objectif ne pourra être atteint que par une meilleure éducation des patients confrontés à cette maladie en leur permettant de prendre conscience des risques qu'ils encourent.

Informier, motiver, convaincre, accompagner... C'est l'ensemble des professionnels de santé qui doit s'associer pour lutter, avec les patients, contre ce fléau des temps modernes que constitue le diabète.

## **OBSERVANCE ET HYPERTENSION**

Malgré des moyens thérapeutiques nombreux, peu de patients hypertendus traités ont leurs chiffres de pression artérielle normalisés. La non-observance du traitement antihypertenseur est une cause majeure de cet échec d'efficacité. L'observance thérapeutique exprime le degré de concordance qui existe entre les recommandations du médecin et le comportement du patient. Celle-ci reste difficile à mesurer en pratique courante et de nombreux facteurs peuvent l'influencer. Cependant, tous les professionnels de santé avec l'aide des patients doivent s'unir pour permettre d'améliorer l'observance de ces derniers.

### **Introduction**

L'hypertension artérielle, un des facteurs de risque cardio- et cérébrovasculaire les plus importants, est une affection dont la prévalence mondiale est très importante. Elle concerne plus de 50 % de la population française de plus de 50 ans. [1] Malgré des possibilités thérapeutiques de plus en plus nombreuses, moins de la moitié des sujets traités ont leurs chiffres de pression artérielle normalisés. [2] Ce constat est d'autant plus préoccupant qu'il est maintenant bien établi que la maîtrise de l'hypertension artérielle contribue à diminuer l'incidence de complications éventuelles. Une des explications de cet échec d'efficacité tient pour une part à la mauvaise observance thérapeutique des patients quant à leur traitement antihypertenseur. [3]

Alderman et al. [4] ont rapporté que la prévalence de l'hypertension artérielle résistante, dans une population de 1781 patients hypertendus était de 2,9 % après 1 an de traitement. Ils précisent cependant que ce pourcentage chute à 0,3 % si l'on élimine les patients inobservants.

### **Analyse de la non-observance**

La fréquence de la non-observance au traitement antihypertenseur a été évaluée dans de nombreuses études. [3, 6-8] Le non-respect d'une prescription médicamenteuse

peut se faire par excès (surconsommation médicamenteuse) ou par défaut (sous-consommation), de manière délibérée (motif alors important à évaluer) ou par oubli (en principe non lié au traitement), épisodiquement ou fréquemment.

Gallup et al. [9] montrent que 46 % des patients traités par antihypertenseur arrêtent leur traitement parce qu'ils pensent être guéris, 25 % parce qu'ils pensent que leur médecin le leur a demandé, 11 % pour cause d'effets indésirables et 6 % pour cause financière. Bittar [10] observe qu'une personne sur deux ne suit plus correctement son traitement au bout de 1 an. Les facteurs influençant l'observance sont nombreux et peuvent être classés en quatre groupes majeurs (Fig. 1). Il s'agit par exemple des fausses croyances du patient sur l'HTA [11, 12] (maladie liée uniquement au stress, synonyme d'entrée dans la vieillesse). De plus, il s'agit d'une pathologie chronique ne provoquant, dans la majorité des cas, aucun symptôme particulier. Il est donc difficile de faire accepter l'idée de prendre un traitement à vie.

La classe de l'antihypertenseur utilisé peut elle aussi jouer un rôle selon les effets indésirables mais aussi le coût, le conditionnement et la forme galénique. Ainsi, plusieurs études montrent que le niveau de compliance diffère selon la classe thérapeutique de l'agent antihypertenseur. [4, 13, 14] Les inhibiteurs de l'angiotensine II possèdent le meilleur taux de compliance, suivis des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des inhibiteurs calciques, des b-bloquants et des diurétiques. Enfin, la complexité de la prise peut jouer un rôle déterminant. Plus le nombre de prises journalières médicamenteuses est important plus la compliance est faible. [3] Sur une population de 105 hypertendus, Eisen et al. [15] montrent que l'observance est en moyenne de 59 % pour un traitement antihypertenseur administré en trois prises et de 83,6 % pour un traitement administré en monoprise quotidienne. La lisibilité de l'ordonnance est aussi très importante puisque c'est le seul support que le patient possède une fois chez lui pour suivre correctement son traitement. Le rôle du pharmacien est ici à souligner car il peut et doit rappeler au patient les modalités d'utilisation des médicaments prescrits.

Les conséquences de la non-observance sont :

- l'inefficacité du traitement antihypertenseur prescrit avec maintien du facteur de risque cardiovasculaire ;



- de considérer abusivement le patient comme résistant au traitement, [16] avec ainsi une multiplication des prescriptions antihypertensives et de ce fait un risque de majoration des effets indésirables ;
- des dépenses inutiles [17-19] (médicaments achetés non consommés, prise en charge, voire hospitalisation des patients en cas de complication) ;
- une altération de la relation médecin-malade, surtout si la non-observance n'est pas connue, avec instauration d'un climat de suspicion et de non-dit.

### **Recommandations pour améliorer l'observance**

Parmi les facteurs modifiant la qualité de l'observance, certains sont incontournables tels que la difficulté d'un traitement de longue durée dans une affection asymptomatique. En revanche, dans de nombreux autres cas, il est possible d'utiliser des moyens pratiques, parfois simples, permettant d'améliorer l'observance [24] (Tableau 1).

Outre le fait de détecter les patients à risque, étape particulièrement difficile à réaliser, il s'agit d'optimiser et simplifier le traitement tel que, par exemple, diminuer le nombre de prises quotidiennes [25] et adopter un plan de prise tenant compte de l'emploi du temps du patient. De plus, il est maintenant reconnu que les actions qui associent le patient à la prise de décision sont les plus efficaces pour optimiser l'observance. [26, 27] Le patient doit devenir un partenaire actif de la stratégie thérapeutique. Les autorités de santé soulignent ainsi l'importance de l'acte d'éducation et le considèrent comme une de leurs priorités. [28, 29]

Il s'agit :

- d'informer les patients sur leur traitement et leur hypertension. [28] Une étude menée en 1997 par Bailey et al. [30] auprès de 66 patients, montre que 82 % d'entre eux veulent connaître les causes et conséquences de l'hypertension artérielle, 90 % les effets indésirables de leur traitement, 78 % les effets entraînés par une irrégularité de leurs prises et 60 % les possibles interactions médicamenteuses existant avec celui-ci. Il est important de signaler que beaucoup de patients ne connaissent ni la définition, ni les valeurs normales de la pression artérielle ;

- de favoriser l'autonomie du patient en le motivant [2], le responsabilisant et en lui permettant de prendre conscience de la nécessité de son traitement. [27] On peut ainsi demander au patient de mesurer lui-même sa pression artérielle et de tenir un journal des mesures réalisées. [16,31] Edmonds et al. [32] ont réalisé une étude sur 37 patients hypertendus traités depuis 3 mois et chez qui une automesure tensionnelle est instaurée. Les résultats montrent que l'observance passe de 65 % au début de l'étude à 81 % après 3 mois d'automesure tensionnelle. De plus, 70 % des patients inobservants au début de l'étude sont devenus observants. Enfin, lorsque l'oubli de la prise médicamenteuse est en cause, des aide-mémoire peuvent être suggérés au patient (piluliers, porte-blister sonore, montres etc.) sans que ceux-ci aient été validés par des études sérieuses.

Améliorer l'observance ne doit pas seulement relever du médecin mais d'une collaboration active entre tous les professionnels de santé tels que les pharmaciens et les infirmiers. [28] Plusieurs études montrent qu'une telle coopération permet d'augmenter l'observance des patients hypertendus et ainsi de réduire leurs chiffres tensionnels. [33-